· 论著 ·

高危型 HPV 感染性宫颈炎 – 癌转化过程中证候及证素演变规律的临床研究

石智尧[1，2]，刘丽坤[2]，高宇[2]，郝淑兰[2]，郭智[2]，杨晞[2]，孙佩飞[2]，房致永[2]，杨晓昆[1]，王晞星[2*]

1.030024 山西省太原市，山西中医药大学第一临床学院
2.030012 山西省太原市，山西省中医药研究院肿瘤科
*通讯作者：王晞星，主任医师 / 博士生导师；E-mail：wangxx315@16.com

【摘要】 **背景** 高危型人乳头瘤病毒（HPV）感染性宫颈炎是导致宫颈癌发生的主要诱因，已经成为我国重要的公共卫生问题。中医辨证论治对于预防、延缓甚至阻断高危型人 HPV 感染进一步发展具有重要意义，但目前相关研究较少，缺乏规范性证候判定及标准化治疗方案。**目的** 探索高危型 HPV 感染宫颈炎、宫颈上皮内瘤变（CIN）、宫颈癌（CC）转化过程中的中医证候、证素分布情况及演变规律。**方法** 回顾性收集 2023 年 1 月—2024 年 6 月在山西省中医药研究院收治住院的经病理组织活检确诊的高危型 HPV 感染宫颈炎患者 288 例，宫颈上皮内瘤变患者 146 例，宫颈癌患者 322 例。应用 EpiData3.1 建立数据库，记录患者一般资料、辅助检查结果及中医四诊信息。采用主成分分析法提取公因子，综合考虑累计方差贡献率及特征值，选取累计方差贡献率≥ 70 或特征值≥ 1 为公因子，通过 Kaiser 标准化的最大方差法进行因子旋转，采用 K- 均值聚类法进行聚类分析。**结果** 以出现频数≥ 20% 的四诊信息作为因子分析条目，获得高危型 HPV 感染宫颈炎 – 癌恶性转化中医四诊信息 17 个，包括症状信息 13 个、舌象信息 2 个、脉象信息 2 个。高危型 HPV 感染宫颈炎、CIN、CC 患者症状、舌像和脉象比较，差异均有统计学意义（$P<0.001$）。主成分、因子聚类分析结果显示，高危型 HPV 感染宫颈炎、CIN 及 CC 患者的中医证候分为脾肾阳虚证、气滞血瘀证、脾虚湿盛证、湿热下注证、湿毒蕴结证、阴虚夹湿证共 6 种。高危型 HPV 感染宫颈炎患者的证候分布以湿热下注证（28.47%）为主，实证证候（47.57%）高于虚证症候（22.57%），差异有统计学意义（$P<0.001$）；证素分布以湿（71.18%）、热（28.47%）为主；病位主要在胞宫（77.43%），其次为肝（57.33%）。CIN 患者的证候分布以湿热下注证（24.65%）为主，实证证候（36.98%）与虚证症候（32.19%）差异无统计学意义（$P=0.486$）；证素分布以湿（69.18%）、热（24.65%）为主；病位主要在胞宫（67.81%），其次为肝（60.27%）。CC 患者的证候分布主要以脾虚湿盛证（25.16%）为主，虚证证候（43.48%）高于实证证候（22.67%），差异有统计学意义（$P<0.001$）；证素分布以湿（69.88%）、气虚（25.16%）为主；病位主要在胞宫（56.52%），其次为脾（55.59%）。高危型 HPV 感染宫颈炎、CIN 和 CC 患者的中医证候、证素及病位比较，差异均有统计学意义（$P<0.001$）。**结论** 高危型 HPV 感染宫颈炎 – 癌恶性转化过程中病位主要在胞宫，前期与肝相关，后期常累及脾、肾。随着病程进展，证候、证素演变规律总体表现为“虚实夹杂、由实至虚、湿邪贯穿始终”的特点。

【关键词】 宫颈炎；HPV；炎 – 癌转化；证候证素；演变规律；因子分析；聚类分析
【中图分类号】 R 711.32　R 373.9　【文献标识码】 A　DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0537

Clinical Study on the Evolution of Syndrome and Syndrome Elements in the Transformation Process of High-risk HPV Infection Cervicitis to Cancer

SHI Zhiyao[1，2]，*LIU Likun*[2]，*GAO Yu*[2]，*HAO Shulan*[2]，*GUO Zhi*[2]，*YANG Xi*[2]，*SUN Peifei*[2]，*FANG Zhiyong*[2]，*YANG Xiaokun*[1]，*WANG Xixing*[2*]

基金项目：第四届国医大师传承工作室资助项目（国中医药办人教函 2022 245 号 1123-04）；国家中医药传承创新中心的建设项目（202203）；第二批国家中医临床研究基地建设单位项目（国中医药科技函 2018 131 号）；山西省自然科学基金资助项目（202103021224437）
引用本文：石智尧，刘丽坤，高宇，等 . 高危型 HPV 感染宫颈炎 – 癌转化过程证候及证素演变规律的临床研究［J］. 中国全科医学，2024. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0537.［Epub ahead of print］［www.chinagp.net］
SHI Z Y，LIU L K，GAO Y，et al. Clinical study on the evolution of syndrome and syndrome elements in the transformation process of high-risk HPV infection cervicitis to cancer［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］



1.First Clinical Faculty, Shanxi University of Chinese Medicine, Taiyuan 030024, China;
2.Department of Oncology, Shanxi Institute of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030024, China
**Corresponding author: WANG Xixing, Chief physician/Doctoral supertisor; E-mail: wangxx315@16.com*

【**Abstract**】 **Background** High-risk human papillomavirus (HPV) infectious cervicitis is the main cause of cervical cancer and has become an important public health problem in China. TCM syndrome differentiation and treatment is of great significance for preventing, delaying or even blocking the further development of high-risk HPV infection with HPV, but there are few relevant studies at present, and there is a lack of standardized pattern determination and standardized treatment plans. **Objective** To explore the TCM syndromes, distribution and evolution of TCM syndromes, pattern elements and evolution patterns in the transformation of HPV infection with cervicitis, cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and cervical cancer (CC). **Methods** A retrospective analysis was performed for 288 cases of high-risk HPV infection diagnosed by hysteroscopy and pathological tissue biopsy in Shanxi Provincial Institute of Traditional Chinese Medicine from January 2023 to June 2024. EpiData 3.1 was used to establish a database to record the general information of patients, auxiliary examination results and information of the four diagnoses of traditional Chinese medicine. The principal component analysis method was used to extract the common factors. The cumulative variance contribution rate and eigenvalue were comprehensively considered. The cumulative variance contribution rate ≥ 70 or the eigenvalue ≥ 1 was selected as the common factor, and the maximum variance method standardized by Kaiser was used for factor rotation. The K-means clustering method was used for cluster analysis. **Results** Taking the information of the four diagnoses with a frequency of ≥ 20% as the factor analysis items, 17 pieces of information on the four diagnoses of cervicitis-cancer malignant transformation of high-risk HPV infection were obtained, including 13 symptom information and 2 tongue information, 2 pulse information. There were significant differences in symptoms, tongue image and pulse in high-risk HPV patients with cervicitis, CIN and CC (P<0.001). The results of principal component and factor cluster analysis showed that the TCM syndromes of high-risk HPV infected patients with cervicitis, CIN and CC were divided into 6 types: spleen and kidney yang deficiency pattern, qi stagnation and blood stasis pattern, spleen deficiency and dampness pattern, damp-heat betting pattern, damp-toxin accumulation pattern and yin deficiency and dampness pattern. The pattern distribution of cervicitis patients was dominated by damp-heat betting pattern (28.47%), and the empirical pattern (47.57%) was higher than that of false pattern (22.57%), the difference was statistically significant (P<0.001). The distribution of pattern elements was mainly wet (71.18%) and hot (28.47%).The main location of the disease was in the uterus (77.43%), followed by liver (57.33%). The pattern distribution of CIN patients was mainly damp-heat betting pattern (24.65%), and there was no significant difference between empirical pattern (36.98%) and false pattern (32.19%) (P=0.486). The distribution of pattern elements was mainly wet (69.18%) and hot (24.65%). The main disease location was in the uterine (67.81%), followed by liver (60.27%). The pattern distribution of CC patients was mainly spleen deficiency and dampness pattern (25.16%), and the deficiency pattern (43.48%) was higher than that of the empirical pattern (22.67%), and the difference was statistically significant (P<0.001). The distribution of pattern elements was mainly dampness (69.88%) and qi deficiency (25.16%). The main location of the disease was the uterus (56.52%), followed by the spleen (55.59%). There were statistically significant differences in TCM syndromes, pattern elements and disease locations among patients with high-risk HPV infection cervicitis, CIN and CC (P<0.001). **Conclusion** High-risk HPV infection cervicitis-carcinoma is mainly located in the uterus during the malignant transformation, which is related to the liver in the early stage and often involves the spleen and kidney in the later stage. With the progress of the disease, the evolution of syndromes and pattern elements is generally characterized by "the mixture of virtual and real, from real to virtual, and damp and evil throughout".

【**Key words**】 Uterine cervicitis; HPV; Inflammation-cancer transformation; Syndrome elements; Evolutionary pattern; Factor analysis; Cluster analysis

宫颈癌（cervical cancer，CC）是妇科最常见的恶性肿瘤之一，在全球女性恶性肿瘤发病率中位居第4位[1]。据《全球癌症统计数据2022》[2]显示，2022年全球宫颈癌新发病例超66万，宫颈癌导致死亡病例约35万，且我国CC发病率仍在增加[3]。高危型人乳头瘤病毒(high risk human papillomavirus，HR-HPV) 如HPV16/18/26等的持续感染是导致CC的首要诱因[4]。此外，长期反复发作的妇科炎症以及病程的迁延不愈亦是CC发生、发展的重要危险因素[5]。HPV感染与宫颈炎之间可相互影响，如感染HPV可增加宫颈炎的发病率[6]，而长期宫颈炎的发生又可引起阴道内菌群失调、抑制机体局部免疫功能，从而增加了HPV感染几率[7]。由此可见，高危HPV感染与宫颈炎症二者相互作用，共同诱导CC的发生。由于炎症的长期反复浸润感染，早期通常表

现为宫颈上皮内瘤变（cervical intraepithelial neoplasia，CIN），即宫颈癌癌前病变。CC 的演变路径是高危型 HPV 感染宫颈炎，经“炎症→宫颈上皮内瘤变→癌变”，亦被称作“炎－癌链”[8]。因此，把握“炎－癌转化”的关键节点，及早干预高危型 HPV 感染宫颈炎进一步发展，是实现 CC 早防、早治的重要手段。

中医作为传统医学，在整体观念及辨证论治理论思想指导下可发挥精准干预、有效控制等优势，对延缓、阻断甚至逆转恶性癌变过程，从而降低 CC 的发生具有重要意义[9]。然而，由于其证候的复杂多维性以及诊断的主观局限性，现行相关辨证标准、指南、共识意见中对其不同阶段的证候诊断规范和标准尚未统一，限制了其临床疗效的可重复性和国际的认可度。因此，本研究基于主成分分析、因子分析及聚类分析等多种统计方法，针对临床大样本宫颈炎－癌恶性转化过程中不同阶段的证候、证素、病位演变规律进行横断面研究，以期为高危型 HPV 感染宫颈炎－癌恶性转化的中医证候客观化和临床用药提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性选取 2023 年 1 月—2024 年 6 月就诊于山西省中医药研究院住院部符合纳入标准的 756 例患者为研究对象。纳入标准：（1）年龄 18~75 岁有性生活的女性；（2）HPV DNA 检测显示属于高危型 HPV 感染患者；（3）近 3 个月未接受手术、放疗、化疗、分子靶向等治疗；（4）中医四诊资料翔实完整准确，可为辨证提供依据；（5）患者预计生存期 >6 个月，且 Karnofsky 功能状态评分≥ 70 分。排除标准：（1）合并其他病毒、细菌感染者；（2）宫颈癌及其转移灶外合并其他原发肿瘤者；（3）妊娠或哺乳期妇女；（4）有严重内科疾病或合并传染性疾病者；（5）合并精神类疾病或不能正确表述主观症状者；（6）临床资料不完整，依从性较差者。本研究已通过山西省中医药研究院医学伦理委员会审批（批准号：2024KY-07036）。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准：HPV 感染、宫颈炎诊断参照《子宫颈癌综合防控指南（第 2 版）》[10] 中的诊断标准；宫颈 CIN 及宫颈癌诊断参照《宫颈癌诊断与治疗指南（第四版）》[11] 中的诊断标准。以上均以宫颈活组织病理检查结果作为最终的诊断依据。

1.2.2 中医证候、证素标准：根据中华人民共和国国家标准《中医临床诊疗术语·证候部分》[12] 以及全国科学技术名词审定委员会公布的《中医药学名词》[13] 对研究所涉及的证候类型进行规范，并根据《证素辨证学》[14]进行补充。具体判定方法如下：选取载荷系数 0.3 作为因子构成遴选阈值，得到疾病的公因子内涵及系数，根据各公因子变量组成及载荷系数大小，参照《证素辨证学》[14] 判别各因子病性及病位证素，并将因子分析中用回归法算出的因子得分作为变量，进行 K- 均值聚类分析，再由 3 名中西医结合临床副高级别及以上专家进行辨证，归纳主要中医证型、证素，最后根据《中医临床诊疗术语·证候部分》[12]、《中医药学名词》[13] 规范名称。

1.3 数据采集方法和质量控制

根据纳排标准，由本科室 5 名副高级医师及以上专家制定高危型 HPV 感染宫颈炎－癌恶性转化中医证候信息收集表。内容包括患者性别、病程、既往感染史（是否接触过感染者）、婚姻史、家族史（是否有 HPV 感染家族史、是否有宫颈癌家族史）、性生活史、文化程度以及 65 个中医证候因子（包括症状、舌象、脉象等）条目，证候因子阳性、阴性分别记作 1、0 分。所有患者数据采集工作均由经过标准操作规程（SOP）培训的临床医生完成。双人双机背对背独立将数据录入 Epidata3.1 软件。病例的质量控制由第 3 人进行一致性检验，确保统计原始数据准确可靠。

1.4 样本量估算

根据 KENDALL 等[15] 的样本含量估算方法，纳入样本量应为调查量表条目数的 5~10 倍。同时考虑其他不可控因素，增加 20% 偏倚样本量。本研究量表条目共 65 个，估算本研究所需样本量为 390~780 例，实际收集 756 例。

1.5 统计学方法

使用 Epidata.1 软件建立信息数据库，收集高危型 HPV 感染宫颈炎－癌恶性转化中医证候信息收集表中包含的中医症状、舌象、脉象等全部条目信息。采用 SPSS 27.0 统计软件进行数据分析。计数资料采用构成比表示，组间比较采用 χ^2 检验。病例四诊信息筛选出现频数≥ 20% 的症状、舌象及脉象进行描述统计。在满足 Kaiser-Meyer-Olkin（KMO）值 >0.5 且 Bartlett 球形检验 P 值 <0.01 的基础上进行主成分分析、因子分析。采用最大方差法，并结合累计方差贡献率及特征值综合考虑，选取累计方差贡献率≥ 70% 或特征值≥ 1 为公因子。采用 K- 均值聚类法进行聚类分析，统计证候、证素频数。采用双侧检验，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高危型 HPV 感染宫颈炎、CIN、CC 患者一般资料比较

共纳入 756 例患者，其中高危型 HPV 感染宫颈炎患者 288 例（38.1%）、CIN 患者 146（19.3%）例、CC

表 1 高危型 HPV 感染宫颈炎、CIN、CC 患者一般资料比较［例（%）］

Table 1 Comparison of general data of patients with cervicitis，CIN and CC with high-risk HPV infection

组别	例数	年龄			病程		接触过感染者		婚姻状况		
		≤ 45 岁	45~60 岁	≥ 60 岁	<1 年以内	≥ 1 年	有	无	未婚	已婚	离异 / 丧偶
高危型 HPV 感染宫颈炎	288	143（49.65）	87（30.21）	58（20.14）	160（55.56）	128（44.44）	115（39.93）	173（60.07）	43（14.93）	202（70.14）	43（14.93）
CIN	146	60（41.10）	47（32.19）	39（26.71）	88（60.27）	58（39.73）	53（36.3）	93（63.7）	25（17.12）	130（89.04）	31（21.23）
CC	322	54（16.77）	123（38.2）	145（45.03）	97（30.12）	225（69.88）	97（30.12）	225（69.88）	21（6.52）	245（76.09）	56（17.39）
χ^2 值		85.081			55.261		6.546		12.271		
P 值		<0.001			<0.001		0.038		0.015		

组别	HPV 感染家族史		宫颈癌家族史		性生活史		文化程度			
	有	无	有	无	有	无	小学及以下	初中	中专或高中	高中以上
高危型 HPV 感染宫颈炎	201（69.79）	87（30.21）	112（38.89）	176（61.11）	260（90.28）	28（9.72）	87（30.21）	75（26.04）	74（25.69）	52（18.06）
CIN	88（60.27）	58（39.73）	59（40.41）	87（59.59）	132（90.41）	14（9.59）	41（28.08）	39（26.71）	35（23.97）	31（21.23）
CC	170（52.8）	152（47.2）	164（50.93）	158（49.07）	297（92.24）	25（7.76）	90（27.95）	92（28.57）	82（25.47）	58（18.01）
χ^2 值	18.427		10.051		0.840		1.450			
P 值	<0.001		0.007		0.657		0.963			

注：HPV= 人乳头瘤病毒，CIN= 宫颈上皮内瘤变，CC= 宫颈癌。

患者 322（4.6%）例。三组患者性生活史、文化程度比较，差异均无统计学意义（*P*>0.05）；年龄、病程、既往感染史、婚姻史、HPV 感染家族史、宫颈癌家族史比较，差异均有统计学意义（*P*<0.05），见表 1。

2.2 高危型 HPV 感染宫颈炎、CIN、CC 患者四诊信息分布比较

以出现频数≥ 20% 的四诊信息作为因子分析条目，获得高危型 HPV 感染宫颈炎 – 癌恶性转化中医四诊信息 17 个，包括症状信息 13 个、舌象信息 2 个、脉象信息 2 个。对上述 17 个四诊因子进行卡方检验后发现，高危型 HPV 感染宫颈炎、CIN、CC 患者症状、舌像和脉象比较，差异均有统计学意义（*P*<0.05），见表 2。

2.3 主成分、因子及聚类分析

采用 SPSS 27.0 分析软件进行主成分和因子分析预运算，综合考虑累计贡献率及特征值，并以特征值为最终依据，分析结果显示：高危型 HPV 感染宫颈炎特征值 >1 的主成分数目有 7 个（F1~F7），累积贡献率为 7.76%；CIN 特征值 >1 的主成分数目有 8 个（F1~F8），累积贡献率为 71.16%；CC 特征值 >1 的主成分数目有 8 个（F1~F8），累积贡献率为 69.09%。KMO 和 Bartlett 球形检验结果显示，高危型 HPV 感染宫颈炎患者：KMO=0.905，*P*<0.001；CIN 患者：KMO=0.74，*P*<0.001；CC 患者：KMO=0.8，*P*<0.001。经平均正交旋转，高危型 HPV 感染宫颈炎在迭代 19 次后旋转收敛、CIN 在迭代 10 次后旋转收敛、CC 在迭代 12 次后旋转收敛，选取载荷系数 =0.3 作为因子构成遴选阈值，得到公因子内涵及其载荷系数。采用 K- 均值聚类分析法确定聚类数，拟定聚类数设为 5~8，分析结果显示，当聚类数为 6 时，高危型 HPV 感染宫颈炎、CIN、CC 患者证候均值分布最合理，单因素方差分析结果显示，*P* 值均 <0.05。

表 2 高危型 HPV 感染宫颈炎、CIN、CC 患者出现频数≥ 20% 四诊信息分布情况比较［例（%）］

Table 2 Comparison of the distribution on the four diagnoses on ccurrence frequency ≥ 20% in patients with high-risk HPV infection with cervicitis，CIN and CC

项目	宫颈炎伴高危型 HPV 感染	CIN	CC	χ^2 值	*P* 值
症状				295.662	<0.001
神疲乏力	152（52.78）	84（57.53）	130（40.37）		
阴部瘙痒	139（48.26）	70（47.95）	168（52.17）		
阴部灼痛	134（46.53）	129（27.56）	36（24.66）		
纳少	117（40.63）	71（48.63）	190（59.01）		
腹胀	101（35.07）	75（51.37）	182（56.52）		
大便秘结	101（35.07）	31（21.23）	65（20.19）		
精神不振	96（33.33）	48（32.88）	145（45.03）		
腹痛	90（31.25）	96（65.75）	195（60.60）		
大便黏滞	81（28.13）	30（20.55）	65（20.19）		
腰骶酸困	77（26.74）	56（38.36）	122（37.89）		
恶心欲呕	69（23.96）	40（27.40）	106（32.92）		
入睡困难	68（23.61）	39（26.71）	87（27.02）		
消瘦	58（20.14）	73（50.00）	220（68.32）		
舌象				81.081	<0.001
舌红苔黄腻	98（34.03）	37（25.34）	65（20.19）		
舌胖苔薄腻	58（20.14）	30（20.55）	72（22.22）		
脉象				36.668	<0.001
脉滑数	79（27.43）	34（23.29）	66（20.50）		
脉缓弱	60（20.83）	31（21.23）	65（20.19）		

通过查询朱文锋教授所著《证素辨证学》中“证候辨证素量表”[14]，结合公因子内涵及系数，对每个公因子中的症状进行逐一判定，并结合中医病性、病位证

素和专家意见，归纳总结高危型 HPV 感染宫颈炎、CIN 及 CC 患者的中医证候分为：脾肾阳虚证、气滞血瘀证、脾虚湿盛证、湿热下注证、湿毒蕴结证、阴虚夹湿证，共 6 种，见表 3；症状和证素分析结果见表 4。

表 3 高危型 HPV 感染宫颈炎、CIN、CC 患者主成分聚类分析
Table 3 Principal component cluster analysis in patients with high-risk HPV infection with cervicitis，CIN and CC

组别	例数	脾肾阳虚证	气滞血瘀证	脾虚湿盛证	湿热下注证	湿毒蕴结证	阴虚夹湿证
高危型 HPV 感染宫颈炎	288	F1	F2	F3、F7	F4	F5	F6
CIN	146	F1、F8	F2	F3、F7	F4	F5	F6
CC	322	F1、F8	F2	F3、F7	F4	F5	F6

注：F1= 带下质清稀如水、畏寒肢冷、夜尿频、大便溏薄、舌淡苔白润、脉沉迟或沉弱，F2= 精神抑郁、舌紫暗瘀点、胸胁胀痛、经夹血块、脉细涩、月经量少、消瘦、腹痛，F3= 带下质稀薄、面色恍白、纳少、四肢浮肿、舌胖苔薄腻、脉缓弱，F4= 带下量多、带下质粘稠、带下异味、带下呈豆腐渣样、阴部瘙痒、口苦口腻、大便黏滞、舌红苔黄腻、脉滑数，F5= 口咽干燥、恶心欲呕、精神不振、纳少、带下色黄绿如脓、腹痛、腹胀、大便秘结、小便黄赤、阴部瘙痒、阴部灼痛、舌红苔黄燥、脉沉紧或沉数，F6= 烘热汗出、阴部灼痛、阴部瘙痒、潮热盗汗、失眠多梦、消瘦、眩晕耳鸣、五心烦热、腰骶酸困、舌红少苔或无苔、脉细数，F7= 带下量多、神疲乏力、腹胀、大便溏薄，F8= 带下色白、小便清长、面色恍白、小腹冷感。

表 4 高危型 HPV 感染宫颈炎、CIN、CC 患者中医证候、症状、证素分析
Table 4 TCM syndrome，symptoms and pattern analysis in patients with high-risk HPV infection cervicitis，CIN and CC

证候	症状	病性证素	病位证素
脾肾阳虚证	带下色白、带下质清稀如水、小腹冷感、畏寒肢冷、面色恍白、小便清长、夜尿频、大便溏薄、舌淡苔白润、脉沉迟或沉弱	阳虚、寒	脾、肾
气滞血瘀证	精神抑郁、舌紫暗瘀点、胸胁胀痛、经夹血块、脉细涩、月经量少、消瘦、腹痛	气滞、血瘀	肝、胞宫
脾虚湿盛证	带下量多、带下质稀薄、面色恍白、神疲乏力、腹胀、纳少、大便溏薄、四肢浮肿、舌胖苔薄腻、脉缓弱	湿、气虚	脾、胞宫
湿热下注证	带下量多、带下质粘稠、带下异味、带下呈豆腐渣样、阴部瘙痒、口苦口腻、大便黏滞、舌红苔黄腻、脉滑数	湿、热	肝、胞宫
湿毒蕴结证	口咽干燥、恶心欲呕、精神不振、纳少、带下色黄绿如脓、腹痛、腹胀、大便秘结、小便黄赤、阴部瘙痒、阴部灼痛、舌红苔黄燥、脉沉紧或沉数	湿、毒	脾、胞宫
阴虚夹湿证	烘热汗出、阴部灼痛、阴部瘙痒、潮热盗汗、失眠多梦、消瘦、眩晕耳鸣、五心烦热、腰骶酸困、舌红少苔或无苔、脉细数。	湿、阴虚	肝、肾

2.4 证候、证素及病位分布情况

证候、证素及病位分析结果显示：高危型 HPV 感染宫颈炎患者的证候分布以湿热下注证（28.47%）、湿毒蕴结证（19.10%）为主，实证证候（47.57%）高于虚证症候（22.57%），差异有统计学意义（χ^2=25.663，P<0.001）；证素分布以湿（71.18%）、热（28.47%）为主；病位主要在胞宫（77.43%），其次为肝（57.33%）。CIN 患者的证候分布以湿热下注证（24.66%）、阴虚夹湿证（18.49%）为主，实证证候（36.98%）与虚证症候（32.19%）差异无统计学意义（χ^2=0.485，P=0.486）；证素分布以湿（69.18%）、热（24.65%）为主；病位主要在胞宫（67.81%），其次为肝（60.27%）。CC 患者的证候分布主要以脾虚湿盛证（25.16%）、阴虚夹湿证（22.05%）为主，虚证证候（43.48%）高于实证证候（22.67%），差异有统计学意义（χ^2=21.075，P<0.001）；证素分布以湿（69.88%）、气虚（25.16%）、阴虚（22.05%）为主；病位主要在胞宫（56.52%），其次为脾（55.59%）。高危型 HPV 感染宫颈炎、CIN 和 CC 患者的中医证候、证素及病位比较，差异均有统计学意义（P<0.001），见表 5。

3 讨论

宫颈癌已成为威胁全球女性健康的第 4 大癌症种类，高危型 HPV 的持续感染型宫颈炎是导致宫颈病变进展为 CIN、甚至 CC 的主要原因。其发生机制为宫颈管内膜及上皮细胞受到激化而释放趋化因子、生长因子、环氧化酶（COX）等，从而发生细胞快速增殖分化。同时炎症微环境的形成可产生自由基而破坏 DNA 分子，诱导细胞发生突变恶化，促进 HPV 诱导的炎症向癌症转化[16]。CC 由于其早期症状缺乏特异性，极易进展与复发转移，对女性生理及心理健康均造成严重威胁，已成为我国重要公共卫生问题[17]。然而现代医学缺乏有效抗 HPV 药物，对高危型 HPV 感染的患者予期待疗法[18]。当发生宫颈上皮内瘤变时建议宫颈锥切术后规范随访，对 CIN 病变残留、复发、进展尚无有效干预手段[19]。中医作为传统医学，在整体观念及辨证论治理论思想指导下因证立法、随法选方、据方施治，可发挥精准干预、有效控制等优势。在炎症感染或 CIN 时期及时采用中医中药对症治疗，可防治甚至逆转“炎－癌”的进展，从而降低 CC 的发生[20]。

主成分分析法及聚类分析法在聚类过程中能够从样本数据出发，自动将主要成分进行分类，结合中医基础理论，选取有代表性的指标用以简化证候标准，更具客观化[21]。本研究通过对高危型 HPV 感染宫颈炎－癌恶性转化过程聚类得到主要证候后分析发现，随着病程的发展，湿热下注证、湿毒蕴结证等实证证候占比逐渐减少，而脾虚湿盛证、阴虚夹湿证、脾肾阳虚证等虚实夹杂及虚证证候占比逐渐增多，说明在转化过程中，存

表 5 三组证候、证素及病位分布情况比较［例（%）］
Table 5 Comparison of the distribution of syndromes，pattern elements and disease locations among the three groups

组别	例数	中医证候分布						病位分布			
		湿热下注证	湿毒蕴结证	气滞血瘀证	脾虚湿盛证	脾肾阳虚证	阴虚夹湿证	胞宫	肝	脾	肾
高危型 HPV 感染宫颈炎	288	82（28.47）	55（19.10）	52（18.06）	34（11.81）	31（10.76）	34（11.81）	223（77.43）	168（58.33）	120（41.67）	65（22.57）
CIN	146	36（24.66）	18（12.33）	25（17.12）	20（13.70）	20（13.70）	27（18.49）	99（67.81）	88（60.27）	58（39.73）	47（32.19）
CC	322	44（13.66）	29（9.01）	28（8.70）	81（25.16）	69（21.43）	71（22.05）	182（56.52）	140（43.48）	179（55.59）	143（44.41）
χ^2 值		76.649						45.919			
P 值		<0.001						<0.001			

组别	证素分布							
	湿	热	毒	气滞	血瘀	气虚	阳虚	阴虚
高危型 HPV 感染宫颈炎	205（71.18）	82（28.47）	55（19.10）	52（18.06）	52（18.06）	34（11.81）	31（10.76）	34（11.81）
CIN	101（69.18）	36（24.65）	18（12.33）	25（17.12）	25（17.12）	20（13.70）	20（13.70）	27（18.49）
CC	225（69.88）	44（13.66）	29（9.01）	28（8.70）	28（8.70）	81（25.16）	69（21.43）	71（22.05）
χ^2 值	87.066							
P 值	<0.001							

在“虚实夹杂、由实转虚”的证候演变趋势。从证素演变角度可以看出由炎症时期的以湿、热为主，到 CIN 时期的以湿、热、阴虚为主，最后逐渐转变为癌症时期的以湿、气虚、阴虚为主，证素同样依然遵循着“虚实夹杂、由实转虚”的演变趋势，与证候分析结果一致。此外，“湿邪”作为宫颈炎癌转化的重要病理因素贯穿始终。杨梦萍等[22]人认为 HR-HPV 感染炎癌转化的病因病机乃湿热蕴久、伏毒发病，从而酿生毒癌，并认为“湿邪”是促使宫颈炎癌转化的重要条件。这与本研究结果不谋而合。除此之外，从本文研究结果还可以看出，高危型 HPV 感染宫颈炎 – 癌恶性转化的基本病位在胞宫，炎症阶段以肝为主，到癌症阶段以脾、肾为主。

中医认为，宫颈病变多属于“带下病”范畴，其发生发展多由湿邪下注所致。湿邪既属于外感“六淫”病邪，又具有内生“五邪”的特性。湿性趋下，易袭阴位，可伤及人体下部。即《素问·太阴阳明大论》云“湿邪为病，下先受之”《灵枢·百病始生篇》云“清湿袭虚，则病起于下”。湿滞日久易化热伤阴，且持续 HR-HPV 感染所致炎症微环境与中医湿热病邪也相类似[20]。湿与热二者相互影响、彼此化生。在解剖学上，女性生殖道开口位于尿道口及肛门之间，因此易受各种病原体的侵袭，加之阴道独特的温度与湿度环境也为病原体繁殖提供环境。故 HR-HPV 宫颈炎以湿热下注证为多见，这与本研究结果相一致。湿邪最易困脾而致脾虚，致中焦枢机不利、运化失职，故湿热多以脾胃为病变中心。正如章虚谷所云：“湿热之邪同类相召。故湿热之邪，始虽外受，终归脾胃。”“血不利则为水”，湿热进一步发展可阻碍气血运行，产生痰瘀等病理产物，“痰、湿、热、瘀”胶结即为毒，热毒壅盛腐蚀血络可转化成癌[20]。结合本团队前期研究，认为“湿热犯脾”乃宫颈发生“炎 – 癌转化”的根本病机。“脾虚”为发病的内在条件，湿热为“炎癌转化”提供土壤，其病机特点可概括为本虚标实，虚实夹杂。

高危型 HPV 感染宫颈炎 – 癌恶性转化是涉及多病理阶段、动态演变的复杂过程，而本研究归纳总结中医证候要素与演变规律，对宫颈炎癌恶性转化中不同疾病进展阶段、不同人群特点的治疗具有指导意义，可发挥中医整体观念及个体化治疗的优势。本研究发现，在宫颈炎阶段，多表现为正邪交争、以实为主的病机特点，核心证候为湿热下注证、湿毒蕴结证，此阶段治疗应以清热利湿解毒为主，调气活血化瘀为辅[23]。蒋袁园等[24]自拟清热调血汤治疗合并 HPV 感染的湿热蕴结型宫颈炎患者，在促进中医证候改善、提高 HPV 转阴率、降低不良反应等方面疗效更佳。庞丝雨等[25]应用燥湿解毒散治疗慢性宫颈炎伴 HR-HPV 患者临床观察结果显示，中药组改善患者临床症状、加快 HR-HPV 清除、修复宫颈糜烂样改变中疗效显著。当疾病进展到 CIN 阶段时，多表现为虚实夹杂的病机特点，核心证候为湿热下注证、阴虚夹湿证。所谓毒不祛正难复，在炎癌转化的关键阶段应标本兼顾，以健脾除湿止带为主，同时辅以抗癌清热之法[26]。王咏梅等[27]通过临床研究发现加味二妙方（清热解毒，健脾利湿）可以阻断 CIN 向宫 CC 进展，研究组临床总有效率达 91.33%，明显高于对照组。前期研究发现，在治疗 CIN 时，在主方基础上配

伍白花蛇舌草－半枝莲对药以清热抗癌解毒[28]，同时加入蜈蚣、蜂房、全蝎等虫类药通络散结，直达病所，在逆转“炎－癌”转化方面疗效显著。当疾病发展至CC阶段，多表现为脾虚湿盛、以虚为主的病机特点，核心证候为脾虚湿盛证为主，阴虚夹湿证、脾肾阳虚证所见亦多。此阶段治疗应以补血养肝、健脾益肾等培补正气为重，以促使肿瘤微环境恢复气血阴阳平和状态。同时根据病机不同予以活血、化痰、逐瘀、解毒等相关治疗，以防治宫颈癌复发转移、延缓病情进展。陈民等[29]研究证实补肾益气活血方可通过肿瘤坏死因子（TNF）、高级糖基化终末产物－受体（AGE-RAGE）、Toll样受体（TLR）等信号传导通路作用于宫颈炎癌转化进程以阻断其进一步发展。

本研究存在一定局限性：（1）本研究属于回顾性研究，可能存在回忆偏倚及其他混杂因素；（2）由于受地域局限性，研究样本仅来自一家医院，无法代表全部高危型HPV宫颈炎人群不同阶段证候、证素分布特点；（3）未开展相关动物实验验证。今后应开展大样本、多中心及前瞻性研究，同时结合生物样本库、多组学、生物信息学及大数据等现代技术进一步验证，为研究高危型HPV感染宫颈炎－癌恶性转化规律和推动精准证候医学发展作出贡献。

综上所述，高危型HPV感染宫颈炎－癌恶性转化过程中病位在胞宫，前期与肝相关，后期常累及于脾、肾。随着病程进展，证候、证素演变规律总体表现为“虚实夹杂、由实至虚、湿邪贯穿始终”的特点。本研究通过数据挖掘、分析等统计学方法，归纳总结出高危型HPV感染宫颈炎－癌恶性转化不同阶段的中医证候、证素演变规律，为临床证候要素的判定和中医标准化治疗提供相关依据。

作者贡献声明：石智尧负责资料收集及分析，撰写论文；刘丽坤、高宇、郝淑兰、郭智、杨晞负责制定高危型HPV感染宫颈炎－癌信息收集表，并判定中医证候、证素；孙佩飞、房致永、杨晓昆参与数据收集，修改论文；王晞星负责课题设计，指导撰写论文并最后定稿。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

石智尧 https://orcid.org/0000-0002-0838-1448

王晞星 https://orcid.org/0000-0003-2444-7248

参考文献

[1] SUNG H，FERLAY J，SIEGEL R L，et al. Global cancer statistics 2020：GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin，2021，71（3）：209-249. DOI：10.3322/caac.21660.

[2] 滕熠，张晓丹，夏昌发，等. 中国与全球癌症发病、死亡和患病对比及其预测分析：GLOBOCAN 2022数据解读[J]. 中华肿瘤防治杂志，2024，31（23）：1413-1420. DOI：10.16073/j.cnki.cjcpt.2024.23.01.

[3] SINGH D，VIGNAT J，LORENZONI V，et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020：a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative[J]. Lancet Glob Health，2023，11（2）：197-206. DOI：10.1016/S2214-109X（22）00501-0.

[4] 闫美辰，刘丽丽. 宫颈癌流行病学及发病因素研究进展[J]. 锦州医科大学学报，2023，44（6）：103-107，11. DOI：10.13847/j.cnki.lnmu.20.06.01.

[5] BUSKWOFIE A，DAVID-WEST G，CLARE C A. A review of cervical cancer：incidence and disparities[J]. J Natl Med Assoc，2020，112（2）：229-232. DOI：10.1016/j.jnma.2020.0.00.

[6] 张林光.HPV所致宫颈病变与阴道环境及免疫指标的相关性分析[D]. 华北理工大学，2023. DOI：10.27108/d.cnki.ghelu.20.001086.

[7] SAHIN M，SAHIN E，GÜMÜSLÜ S. Cyclooxygenase-2 in cancer and angiogenesis[J]. Angiology，2009，60（2）：242-25. DOI：10.1177/0003319708318378.

[8] BALKWILL F，MANTOVANI A. Inflammation and cancer：back to Virchow?[J]. Lancet，2001，357（9255）：539-545. DOI：10.1016/S0140-6736（00）04046-0.

[9] 东红阳，彭孟凡，朱正望，等. 宫颈癌发病机制及中医药临床干预研究述评[J]. 中国中医基础医学杂志，2024，30（11）：1963-1969. DOI：10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2024.11.026.

[10] 王临虹，赵更力. 子宫颈癌综合防控指南[M]. 2版. 北京：人民卫生出版社，2023.

[11] 周琦，吴小华，刘继红，等. 宫颈癌诊断与治疗指南（第四版）[J]. 中国实用妇科与产科杂志，2018，34（06）：613-622. DOI：10.19538/j.fk2018060111.

[12] 国家技术监督局. 中医临床诊疗术语 证候部分：GB/T 16751.2—1997[S]. 北京：中国标准出版社，2004：45-81.

[13] 中医药学名词审定委员会. 中医药学名词[M]. 北京：科学出版社，2005.

[14] 朱文锋. 证素辨证学[M]. 北京：人民卫生出版社，2008：88-161.

[15] 王建华. 实用医学科研方法[M]. 北京：人民卫生出版社，2003：56-57.

[16] FERNANDES J V，DE MEDEIROS FERNANDES T A A，DE AZEVEDO J C V，et al. Link between chronic inflammation and human papillomavirus-induced carcinogenesis（Review）[J]. Oncol Lett，2015，9（3）：1015-1026. DOI：10.3892/ol.2015.2884.

[17] 李成香，王国蓉，蒋欣，等. 积极心理干预对宫颈癌患者负性情绪及生活质量影响的Meta分析[J]. 慢性病学杂志，2023，24（9）：1281-1288. DOI：10.16440/J.CNKI.1674-8166.20.09.01.

[18] CASTLE P E. Looking back，moving forward：challenges and opportunities for global cervical cancer prevention and control[J]. Viruses，2024，16（9）：1357. DOI：10.3390/v16091357.

[19] DU P. Human papillomavirus infection and cervical cancer in HIV+ women[J]. Cancer Treat Res，2019，177：105-129. DOI：10.1007/978-3-030-03502-0_5.

[20] 缪雨希，曾根平，黎佩银，等. 基于“湿热蕴毒”探讨宫颈高危型人乳头瘤病毒感染“炎－癌转化”的中医药干预思路[J].



广州中医药大学学报，2024，41（9）：2472-2478. DOI：10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2024.09.036.
[21] 李峥，刘光颖，杨关林. 多元统计分析在中医证候学中的应用[J]. 辽宁中医杂志，2015，42（7）：1225-1229. DOI：10.13192/j.issn.1000-1719.2015.07.028.
[22] 杨梦萍，杨思晨，马小娜. 基于湿热伏毒探讨高危型HPV感染炎癌转化的防治[J/OL]. 现代中医临床，（2025-01-14）[2025-01-24]. http：//kns.cnki.net/kcms/detail/10.1157.R.20250114.1358.006.html.
[23] 覃晓洵. "益气清热法" 治疗宫颈高危人乳头瘤病毒持续性感染的临床研究[D]. 上海：上海中医药大学，2019. DOI：10.27320/d.cnki.gszyu.2019.000455.
[24] 蒋袁园，黄永洁，吴亚琴. 自拟清热调血汤对湿热蕴结型宫颈炎合并HPV感染的疗效以及外周血Th17、Treg细胞的调节作用[J]. 辽宁中医杂志，2024，51（2）：135-138. DOI：10.13192/j.issn.1000-1719.2024.0.0.
[25] 庞丝雨. 燥湿解毒散治疗慢性宫颈炎伴高危型宫颈人乳头瘤病毒感染的临床疗效观察[D]. 南宁：广西中医药大学，2022. DOI：10.27879/d.cnki.ggxzy.2022.000347.
[26] 吴蝶，洪丹丹，陈雯玥，等. "主客交" 理论在子宫颈癌前病变中的应用[J]. 中医药导报，2024，30（1）：193-197. DOI：10.13862/j.cn43-1446/r.2024.01.040.
[27] 王咏梅，刘世明，周海燕，等. 加味二妙颗粒联合重组人干扰素a2b阴道泡腾胶囊治疗宫颈上皮内瘤变的疗效及对患者免疫功能的影响[J]. 现代生物医学进展，2019，19（24）：4736-4739，4800. DOI：10.13241/j.cnki.pmb.2019.24.031.
[28] 吴朗杰，赵春燕，战丽彬. 基于网络药理学和分子对接研究白花蛇舌草和半枝莲药对治疗宫颈癌的作用机制[J]. 中草药，2021，53（4）：1049-1058. DOI：10.7501/j.issn.0253-2670.2021.04.018.
[29] 陈民，刘小琴，陈媛媛，等. 基于网络药理学和细胞实验探讨补肾益气活血方对宫颈炎癌转化的作用[J]. 中成药，2024，46（6）：2086-2094. DOI：10.3969/j.issn.1001-1528.2024.06.05.

（收稿日期：2024-09-18；修回日期：2024-11-19）
（本文编辑：李卫霞）